 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.04.26 J South Med Univ, 2016, 36(4): 588-591

临床研究

急性下肢深静脉血栓经导管溶栓过程中凝血纤溶指标的临床意义

董嘉尧，朱桥华，罗美华，周成宇，黄 维，于新发
南方医科大学附属顺德第一人民医院肿瘤介入科，广东 佛山 528300

摘要：目的 探讨在下肢深静脉血栓(DVT)经导管溶栓(CDT)中，凝血-纤溶指标的变化及其临床意义。**方法** 选择2014年6月~2015年6月在我院经CDT治疗的急性下肢DVT患者50例作为病例组，在溶栓前、CDT溶栓24 h、溶栓结束分别检测血浆D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)和纤维蛋白降解产物(FDP)浓度。另选择健康体检50例作为健康对照组。**结果** DVT患者D-二聚体、FIB和FDP在溶栓前浓度分别为29.17±38.67 μg/mL、3.66±0.95 g/L、76.14±131.48 μg/mL，和健康对照组0.21±0.27 μg/mL、3.32±0.65 g/L、1.08±0.73 μg/mL相比，差异有统计学意义(P<0.05)。疗效判定为再通者34例(再通组)，未通者16例(未通组)；实施溶栓24 h后，再通组D-二聚体和FDP浓度较前显著升高(P<0.05)，FIB则较前显著降低(P<0.05)。未通组上述指标变化在溶栓24 h后无显著改变(P>0.05)。Spearman相关性分析表明，实施溶栓24 h后，D-二聚体和FDP的浓度与疗效存在正相关关系，相关系数分别为r=0.66及r=0.50(P<0.05)。**结论** 在CDT治疗过程中监测D-二聚体、FIB及FDP的浓度的变化，对及时了解血栓溶解情况，判断溶栓效果有重要的临床意义

关键词：深静脉血栓；经导管溶栓；D-二聚体；纤维蛋白原；纤维蛋白降解产物

Clinical significance of monitoring coagulation- and fibrinolysis-related indexes during catheter-directed thrombolysis for acute lower-extremity deep venous thrombosis

DONG Jiayao, ZHU Qiaohua, LUO Meihua, ZHOU Chengyu, HUANG Wei, YU Xinfa
Department of Oncology and Interventional Radiology, Shunde First People's Hospital, Southern Medical University, Foshan 528300, China

Abstract: Objective To investigate the patterns of changes in serum levels of of D-dimer, fibrinogen (FIB) and fibrin degradation product (FDP) during catheter-directed thrombolysis (CDT) in patients with acute lower-extremity deep venous thrombosis (DVT) and explore their clinical significance. **Methods** From June, 2014 to June, 2015, 50 patients with acute lower-extremity DVT received CDT. The serum concentrations of D-dimer, FIB and FDP were measured before, during and after CDT in all the subjects, with 50 healthy subjects serving as the control group. **Results** Compared with the control group, the patients in DVT group showed significantly increased serum levels of D-dimer (29.17±38.67 *vs* 0.21 ±0.27 μg/mL), FIB (3.66±0.95 *vs* 3.32±0.65 g/L) and FDP (76.14±131.48 *vs* 1.08±0.73 μg/mL) before CDT (P<0.05). Based on the effect of CDT, the patients with DVT were divided into recanalization group (n=34) and failed recanalization group (n=16), and the patients with recanalization had significantly increased serum concentration of D-dimer and FDP (P<0.05) and decreased FIB level (P<0.05) compared with those with failed recanalization at 24 h of CDT. D-dimer, FDP, and FIB showed no significant changes in the patients with failed recanalization after the procedure (P>0.05). Correlation analysis showed that serum D-dimer (r=0.66, P<0.05) and FDP (r=0.50, P<0.05) at 24 h of the procedure were positively correlated with the outcomes of CDT. **Conclusion** Serum levels of D-dimer, FIB and FDP are important indicators for evaluating and predicting the effectiveness of CDT in patients with acute DVT.

Key words: deep venous thrombosis; catheter-directed thrombolysis; D-dimer; fibrinogen; fibrin degradation product

下肢深静脉血栓(DVT)是临床常见的静脉回流障碍性疾病，凝血—纤溶系统异常是引起血栓形成的重要因素。经导管溶栓(CDT)联合抗凝治疗是下肢DVT的主要治疗方法[1-3]。但在CDT过程中需要反复多次进行静脉造影以监测溶栓效果，这无疑会增加辐射暴露。近年来，D-二聚体在DVT诊断中的价值已明确[4]，已写入多个临床指南和专家共识[5-8]。但在CDT治疗过程中，D-二聚体与其他凝血纤溶指标如纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、纤维蛋白降解产物(FDP)的浓度变化与患者预后的关系少有研究。本研究旨在探讨D-二聚体、FIB及FDP的浓度在CDT过程中的变化规律及其与疗效的关系。我们的研究显示，在CDT过程中D-二聚体和FDP的浓度变化呈现"先升高后降低"的规律，且与溶栓效果相关，说明监测二者的浓度有助于监测和

收稿日期：2015-10-10
基金项目：佛山市医学类科技攻关项目(2014AB002223)
作者简介：董嘉尧，在读硕士研究生，E-mail: djiayao1989@163.com
通信作者：于新发，硕士生导师，主任医师，E-mail: irist_dryu@163.com

预测溶栓效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究共纳入从2014年6月~2015年6月在我院接受经导管溶栓治疗的急性下肢DVT患者50例，其中男性22例，女性28例，年龄范围19~78岁，平均年龄为55±14岁。所有患者均因下肢肿胀或疼痛入院，且经静脉造影证实为单侧中央型或混合型DVT。症状出现至确诊时间1~11d，平均5±2 d。若患者存在以下任何一点则排除在本研究之外[6, 9]：(1)具有活动性内出血或严重消化道出血；(2)新近的脑血管意外；(3)严重外伤或控制欠佳的高血压；(4)凝血功能障碍；(5)怀孕；(6)对溶栓药物或对比剂过敏；(7)预计生存期少于1年的恶性肿瘤患者；(8)存在抗凝禁忌症。另按1:1匹配方式选择性别相同、年龄±3岁的同期门诊体检的健康人50例作为健康对照组。本研究所涉及的患者及健康人群均知情同意本研究，并签署相关知情同意书，本研究符合赫尔辛基宣言中的伦理学标准。

1.2 治疗方法

所有DVT患者在确诊后即开始抗凝治疗，皮下注射低分子肝素钠(4100 U，1次/12 h，5 d)和口服华法林(2.5~5 mg，1次/d，≥6个月)，INR维持2.0~3.0。CDT具体操作如下：患者取俯卧位，常规消毒、铺巾、局麻(2%利多卡因)后在彩色多普勒超声引导下穿刺患侧腘静脉，置入6F的血管鞘。随后在透视引导下经血管鞘行深静脉造影再次明确急性血栓后决定行CDT。留置5F溶栓导管(IN)的侧孔段于血栓内，微量持续泵入尿激酶(20万单位/6 h)[10]。每隔24 h经留置导管复查造影，视血栓溶解情况调整溶栓导管的位置。溶栓时间一般为3~5 d[10]。停止溶栓指征：(1)患肢肿胀消退或明显消退，造影证实血栓消失；(2)溶栓治疗72 h无效；(3)纤维蛋白原FIB<1.0 g/L；(4)治疗过程中出现严重的出血性并发症。

1.3 标本采集

病例组患者于溶栓前及溶栓24 h、溶栓结束分别抽取空腹肘静脉血2 mL，健康对照组抽取空腹肘静脉血2 mL。血样经枸橼酸钠抗凝后测定D-二聚体、FIB和FDP浓度。

1.4 CDT治疗效果判定

本研究疗效评价指标参考中华医学会放射学分会介入学组和美国介入放射学会制定的DVT诊治指南[8, 11]。根据疗效分为(1)再通：临床症状和体征消失，肢体周径治疗前后相差<1 cm，下肢静脉彩超显示深静脉有明显血流或回流通畅，血栓溶解率≥50%；(2)未通：治疗前后患肢症状、体征基本没有改善，肢体周胫治疗前后>2.0 cm，或造影显示深静脉内血栓无变化、血栓溶解率<50%。血栓溶解率=(溶栓前静脉通畅度评分-溶栓后静脉通畅度评分)/溶栓前静脉通畅度评分%。

1.5 统计学分析

应用SPSS 20.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示；两独立样本的计量资料采用t检验。计数资料以率(%)表示，采用卡方检验；D-二聚体和FDP浓度与疗效的相关性用Spearman相关分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组治疗情况

所有患者均成功施行CDT。尿激酶总用量200~290万单位，平均238.5±41.4万单位，溶栓时间2~4 d，平均3.1±0.6 d。2例患者在CDT第3天出现血尿，停用尿激酶后出血停止。疗效判定为再通者34例(再通组)，未通者16例(未通组)。两组患者年龄、性别、症状出现至确诊时间、尿激酶总用量均无统计学差异(P>0.05)。

2.2 病例组溶栓前与健康对照组D-二聚体、FIB和FDP浓度比较

DVT患者D-二聚体、FIB和FDP在溶栓前浓度分别为29.17±38.67 μg/mL、3.66±0.95 g/L、76.14±131.48 μg/mL，均高于健康对照组0.21±0.27 μg/mL、3.32±0.65 g/L、1.08±0.73 μg/mL，差异有统计学意义(P<0.05，表1)。

表1 DVT病例组溶栓前与健康对照组D-二聚体、FIB和FDP浓度比较

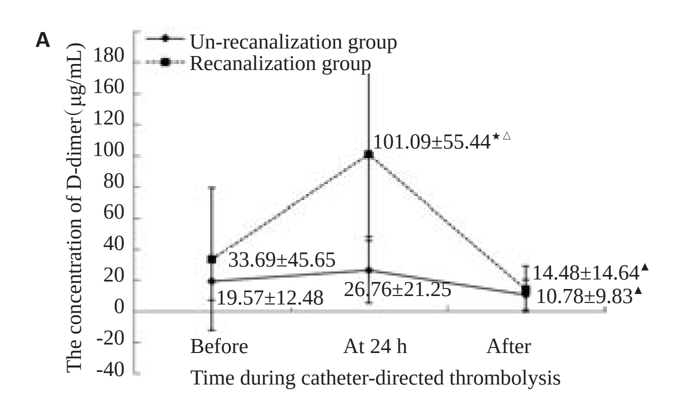
Tab.1 Serum concentrations of D-dimer, FIB and FDP in DVT patients and healthy controls before CDT

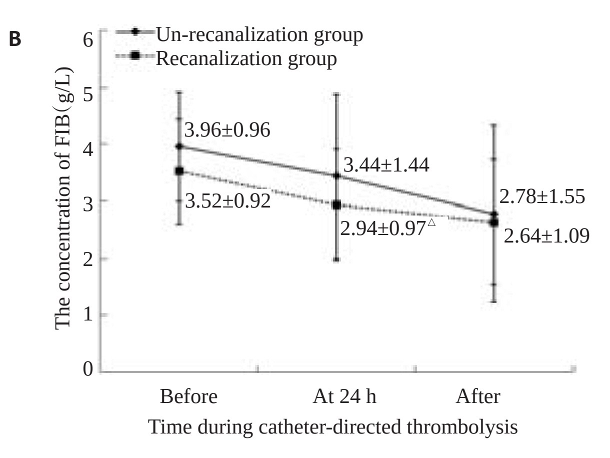
Group	D-dimer (μg/mL)	FIB (g/L)	FDP (μg/mL)
Control	0.21±0.27	3.32±0.65	1.08±0.73
DVT	29.17±38.67※	3.66±0.95※	76.14±131.48※

DVT, deep venous thrombosis; FIB, fibrinogen; FDP, fibrin degradation product. ※P<0.05 compared with control group.

2.3 再通组和未通组溶栓前后D-二聚体、FIB和FDP浓度变化规律

溶栓前，两组患者D-二聚体、FIB和FDP的浓度差异无统计学意义(P>0.05)。实施溶栓24 h后，再通组D-二聚体和FDP浓度较前显著升高(P<0.05)，FIB则较前显著降低(P<0.05)。未通组上述指标变化在溶栓24 h后无显著改变(P>0.05)，但D-二聚体和FDP的浓度则明显低于再通组患者(P<0.05)。溶栓结束时，两组患者的三个指标均较溶栓24 h后明显下降，差异有统计学意义(P<0.05，图1)。





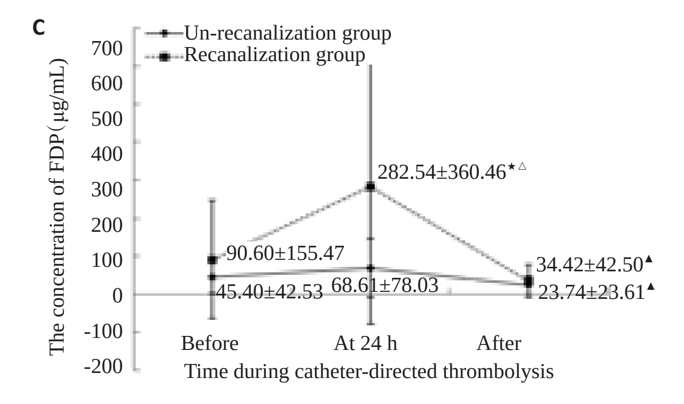


图1 再通组和未通组D-二聚体(*A*)、FIB(*B*)及FDP(*C*)在CDT治疗过程中的浓度变化规律

Fig.1 Changes of serum concentrations of D-dimer (*A*), FIB (*B*) and FDP (*C*) during and after catheter-directed thrombolysis (CDT) in recanalization group and failed recanalization group. * $P<0.05$ *vs* failed recanalization group; △$P<0.05$ vs the serum concentration before CDT in the same group; ▲$P<0.05$ *vs* the serum concentration at 24 h after CDT in the same group.

2.4 病例组CDT溶栓24 h D-二聚体和FDP浓度与疗效的相关性

Spearman相关性分析表明,实施溶栓24 h后,D-二聚体和FDP的浓度与疗效存在正相关关系,相关系数分别为r=0.66及r=0.50(P<0.05)。

3 讨论

DVT是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病。CDT是目前治疗急性下肢DVT安全、有效的治疗方法。但在CDT过程中,需反复多次将病人转送至介入手术室行静脉造影以监测溶栓效果。这使病人及术者的X线暴露增加,同时还增加了工作量。寻求简单、有效的监测方法是临床关心的问题。我们的研究发现,在CDT治疗急性下肢DVT的过程中,D-二聚体和FDP呈现出“先升高后降低”的规律,且二者的浓度变化与CDT的疗效存在正相关关系,提示D-二聚体与FDP的变化可作为监测和预测溶栓效果的指标。

人体凝血-纤溶系统的失平衡是血栓形成或溶解的重要原因。FIB被凝血酶水解后形成纤维蛋白单体,后者交联成稳定的纤维蛋白多聚体[12];同时纤溶系统被激活,纤维蛋白在纤溶酶作用下降解成各种FDP,其中最小的片段为D-二聚体[13]。因此,D-二聚体、FIB和FDP可作为反应凝血-纤溶系统变化的分子标志物[14-15]。DVT患者机体的凝血活性的增强(血栓形成倾向增强),且继发纤溶亢进[16-17]。故在本研究中,病例组治疗前D-二聚体、FIB和FDP的浓度均较健康人群升高。在CDT的过程中,尿激酶经导管被注入血栓内,局部浓度增加,机体的纤溶系统活性进一步增强[18]。在接受抗凝治疗后,机体的凝血活性则下降,导致FIB生成减少,且在纤溶作用下被不断消耗。因此在本研究中,我们观察到FIB浓度持续下降,而其产物D-二聚体和FDP的浓度则较前显著升高。随着血栓负荷减少以及机体持续代谢,在溶栓后期D-二聚体和FDP的浓度出现下降。本研究结果亦与之相符。

本研究更为重要的发现在于,施行溶栓24 h再通组的D-二聚体和FDP浓度显著高于未通组。这与再通组患者体内大量的血栓正在溶解有关。而血栓溶解就意味着血流恢复,说明溶栓效果可。相关性分析显示,CDT早期D-二聚体和FDP浓度与治疗疗效存在正相关关系。因此,笔者认为,D-二聚体与FDP的变化可作为监测和预测溶栓效果的指标。

本研究存在一定缺点,如仅检测3个时间点的凝血-纤溶指标,且样本量偏小。此外,凝血-纤溶指标与DVT复发的相关性尚未明确,有待进一步的研究。

总之,在CDT治疗过程中监测凝血-纤溶指标的浓度变化,对及时了解血栓溶解情况,判断溶栓效果有重要的临床意义。

参考文献:

[1] Saunders JH, Arya PH, Abisi S, et al. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis[J]. Br J Surg, 2013, 100(8): 1025-9.

[2] Oklu R, Wicky S. Catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(4): 446-51.

[3] 于新发, 周成宇, 陈小伍. 经腘静脉介入性尿激酶溶栓治疗下肢深静脉血栓的临床研究[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(9): 1930-1, 1934.

[4] 朱铁楠. D-二聚体检测在静脉血栓栓塞性疾病诊治中的应用[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(3): 240-2.

[5] Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2015, 68 (1): 64.

[6] 李晓强, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第二版) [J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2013(1): 23-6.

[7] Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): 53S-70S.

[8] 中华医学会放射学分会介入学组. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(3): 293-6.

[9] Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum[J]. J Vasc Surg, 2012, 55(5): 1449-62.

[10] 顾建平, 徐 克, 滕皋军. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20(7): 505-10.

[11] Vedantham S, Millward SF, Cardella JF, et al. Society of interventional radiology position statement: treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis with use of adjunctive catheter-directed intrathrombus thrombolysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17(4): 613-6.

[12] 王兆钺. D二聚体临床应用的进展[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(1): 46-8.

[13] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects[J]. Blood, 2009, 113(13): 2878-87.

[14] Hou HC, Ge ZJ, Ying P, et al. Biomarkers of deep venous thrombosis[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 34(3): 335-46.

[14] Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis of thrombosis by hemostatic markers[J]. Nihon Rinsho, 2014, 72(7): 1232-6.

[16] Yamashita Y, Wada H, Nomura H, et al. Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism[J]. Intern Med, 2014, 53(5): 413-9.

[17] Haas FJ, Schutgens RE, Biesma DH, et al. Diagnostic possibilities of specific fibrin(ogen) degradation products in relation to venous thromboembolism [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24(3): 297-304.

[18] Schutte AE, Myburgh A, Olsen MH, et al. Exploring soluble urokinase plasminogen activator receptor and its relationship with arterial stiffness in a bi-ethnic population: the SAfrEIC-study[J]. Thromb Res, 2012, 130(2): 273-7.

（编辑:孙昌朋）